

PAT-NO: JP408041058A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 08041058 A

TITLE: PREPARATION OF AZITHROMYCIN DIHYDROCHLORIDE

PUBN-DATE: February 13, 1996

INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
LOPOTAR, NEVENKA	N/A
MUTAK, STJEPEN	N/A

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
PLIVA PHARMACEUT KEMIJSKA PREHRAMBENA I	N/A
KOZMET IND DIONICKO DRUSTVO	

APPL-NO: JP07088166

APPL-DATE: April 13, 1995

INT-CL (IPC): C07D413/14

ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain the subject compound which is useful as an antibacterial agent with a broad antibacterial spectrum action by allowing azithromycin dihydrate to react with hydrogen chloride gas and subsequently precipitating and filtering off the obtained product.

CONSTITUTION: This method for producing the azithromycin dihydrochloride comprises allowing (B) azithromycin monohydrate or azithromycin dihydrate dissolved in (A) a lower alcohol or a lower ketone to react with 1.6-2 equivalents of hydrogen chloride gas dissolved in a dry lower alkyl alcohol, precipitating the obtained product in the absence of a solvent or preferably with diethyl ether or dipropyl ether and subsequently filtering off the precipitates. Therein, the gas preferably has a concentration of 12-20 wt./vol.%. The reaction temperature and the precipitation temperature are preferably 10-15

COPYRIGHT: (C)1996,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-41058

(43) 公開日 平成8年(1996)2月13日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 413/14	3 0 9			

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 3 頁)

(21) 出願番号	特願平7-88166	(71) 出願人	594119438 ブリバ・ファルマセウトスカ, ケミスカ, プレーランベナ・イー・コツメティカ・イ ンダストリヤ, デイオニツコ・ドルストヴ オ
(22) 出願日	平成7年(1995)4月13日		クロアチア共和国. 41000・ザグレブ. ヴ コヴァルスカ・アヴェニヤ・49
(31) 優先権主張番号	P 9 4 0 2 5 1 A	(72) 発明者	ネヴェンカ・ロボタル クロアチア共和国. 41000・ザグレブ. ス プリノフ・プリエグ. 116
(32) 優先日	1994年4月15日	(72) 発明者	ステバン・ムタク クロアチア共和国. 41000・ザグレブ. ヤ グニーデー. 1
(33) 優先権主張国	クロアチア (HR)	(74) 代理人	弁理士 八木田 茂 (外1名)

(54) 【発明の名称】 アジスロマイシン二塩酸塩の製造方法

(57) 【要約】

【目的】 広範囲の抗菌活性を有する抗菌剤として有用な抗生物質、アジスロマイシンの製薬上許容し得る塩であるアジスロマイシン二塩酸塩の新規な製造方法が提供される。

【構成】 低級アルコール又は低級ケトンに溶かしたアジスロマイシン一水和物又は二水和物を、12～20%の濃度で乾燥低級アルコールに溶かした塩化水素ガス1.6～2当量と反応させ、生成物を非溶剤で沈澱させ、次いで濾過により単離することからなる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 低級(C<sub>1-4</sub>)アルコール又は低級(C<sub>3-6</sub>)ケトンに溶解したアジスロマイシン二水和物又はアジスロマイシン二水和物を、乾燥低級(C<sub>1-4</sub>)アルコールに溶解した塩化水素ガスの1.6~2当量と反応させ、得られた生成物を非溶剤で沈澱させ、次いで濾過により分離することを特徴とする、アジスロマイシン二塩酸塩の製造方法。

【請求項2】 非溶剤はエーテル、特にジエチルエーテル又はジイソプロピルエーテルである請求項1記載の方法。

【請求項3】 塩化水素ガスは12~20% (重量/容量)の濃度を有し、反応温度は10~15℃であり、沈澱温度は10~25℃であり、溶剤;非溶剤の比率は1:1.8~1:8 (容量/容量)である請求項1記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は広範囲の抗菌作用を有する抗菌剤として有用な抗生物質、アジスロマイシンの製薬上許容し得る塩であるアジスロマイシン二塩酸塩の新規な製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術及び問題点】アザリド種の代表例であり半合成マクロライド抗生物質であるアジスロマイシン (Kobrehel Gらのベルギー特許 892,357, 7/1982; Bright G.M.,の米国特許4,474,768, 10/1984参照)は、グラム陰性菌及び細胞内微生物を含めて種々の微生物に対して広範囲の抗菌作用を有する。その二水和物形(登録商標 Sumamed)は感染性細菌疾患を処置する経口用途に適当な医薬製剤として用いられる。

【0003】その酸付加塩であるアジスロマイシン二塩酸塩についても同じ生物学的特性が知られており、アジスロマイシン二塩酸塩は水性媒質中の溶解性が良好であることにより製薬上適当な形(注射、注入)で非経口用途に使用できる。

【0004】これまで、アジスロマイシン二塩酸塩を製造する2通りの製造方法が文献に記載されている。Bright (前記の米国特許)によると、アジスロマイシンとピリジン塩酸塩との反応は塩化メチレン中で行ない、溶剤の蒸発後にはアジスロマイシン二塩酸塩は凍結乾燥により水溶液から54.4%の収率で分離されていた。

【0005】Djokicらの J. Chem. Research (M) 1988,1239~1261によると、アジスロマイシン二塩酸塩は、アジスロマイシンの塩酸水溶液(pH6.4~6.5)の凍結乾燥により91.6%の収率で得られた。

【0006】本発明者が見出した所によれば、アジスロマイシン二塩酸塩は、文献に従来記載されていた方法よりも経済的及び技術的見地から更に満足である新規な沈澱法によって製造できしかもこれは本発明の目的を成す。

## 【0007】

【問題を解決するための手段】アジスロマイシン二塩酸塩は低級(C<sub>1-4</sub>)アルコール又は低級(C<sub>3-6</sub>)ケトンに溶解したアジスロマイシン二水和物又は二水和物を、12~20% (重量/容量)の濃度の乾燥低級(C<sub>1-4</sub>)アルコールに溶解した塩化水素ガスの1.6~2当量と10~15℃の温度で反応させ、しかる後に10~25℃の温度で反応混合物に非溶剤を添加することにより又は反応混合物を非溶剤中にそぐることにより生成物を沈澱させることで得られることを見出した。

【0008】用語“低級アルコール”とはメタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール及びこれらの異性体形の如きアルコールを意味する。

【0009】用語“低級ケトン”とはジメチルケトン、メチルエチルケトン、イソブチルメチルケトン又は同様な化合物の如きケトンを意味し、それにアジスロマイシン二水和物及び二水和物は十分に可溶性でありしかもまたエーテル好ましくはジイソプロピルエーテルの如き生成物用の非溶剤と混和性である。

【0010】溶剤と非溶剤との比率は1:1.8~1:8で変化でき、最も好適な比率は1:5.8 (容量/容量)である。

【0011】反応剤の滴加が完了した後に、反応懸濁物を同じ濃度で別の時間攪拌し、その後に得られたアジスロマイシン二塩酸塩を濾過し、冷却非溶剤で洗浄し、真空中で乾燥する。

【0012】本発明のアジスロマイシン二塩酸塩の製造方法を次の実施例により例示するが、これに何ら限定されるものではない。

## 【0013】実施例1

イソプロパノール(20ml)に溶かしたアジスロマイシン二水和物溶液(5g, 0.0064モル)に、乾燥イソプロパノールに溶かした塩化水素ガスの18%溶液2.5ml (0.0124モルの塩化水素ガス)を10~15℃の温度で5分以内に攪拌下で滴加した。得られる反応混合物を30分以内で攪拌下にジイソプロピルエーテル(130ml)に滴加した。反応混合物の攪拌は更に1時間室温で続行させ、続いて沈澱物を濾過し、冷却イソプロパノール(5ml)で洗浄し、40℃で真空乾燥機中で5時間乾燥させた。5.15g (98.4%)のアジスロマイシン二塩酸塩m.p. 186~192℃が得られた。

【0014】<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ ppm

2.84 (s, 9H N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及びNCH<sub>3</sub>)

3.36 (s, 3H OCH<sub>3</sub>)

C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>O<sub>12</sub>N<sub>2</sub> · 2HClの分析値

計算値: 8.63% Cl

実測値: 8.40% Cl

## 実施例2

アセトン(10ml)に溶かしたアジスロマイシン二水和物溶

3

液(5g, 0.0064モル)に、乾燥イソプロパノールに溶かした塩化水素ガス18%溶液の2.5ml (0.0124モルの塩化水素ガス)を10~15℃の温度で5分以内に攪拌下で滴加した。続いて、同じ温度を維持しながらジイソプロピルエーテル(60ml)を1時間以内に反応混合物に滴加した。同じ温度で1時間攪拌した後に、沈澱した塩をろ取し、5.20g (98.9%)のアジスロマイシン二塩酸塩が得られた。

【0015】実施例3

実施例2に記載した方法により、乾燥メタノールに溶か 10  
した塩化水素ガスの12.9%溶液1.15ml (0.0041モルの塩

4

化水素ガス)と反応させることによってアセトン(4ml)に溶かしたアジスロマイシン二水和物(2g, 0.0025モル)から2.06g (98.5%)のアジスロマイシン二塩酸塩が得られた。

【0016】実施例4

実施例1に記載した方法により、メタノール(8ml)に溶かした。アジスロマイシン一水和物(2g, 0.0026モル)、乾燥メタノールに溶かした塩化水素ガスの12.9%溶液1.16ml (0.0041モルの塩化水素ガス)及びジイソプロピルエーテル(16ml)から、2.10g (98.5%)のアジスロマイシン二塩酸塩が得られた。